

NANOSISTEMAS EN LA TERAPIA ONCOLÓGICA

Sara Andrés Cieza

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Trabajo de Fin de Grado

INTRODUCCIÓN

La terapia oncológica convencional presenta una serie de limitaciones como son:

- Los fármacos, en general, son poco estables en los fluidos biológicos y presentan dificultad para atravesar las barreras fisiológicas
- Los fármacos antitumorales presentan una distribución inespecífica
- Las concentraciones en biofase son insuficientes
- Las células cancerosas pueden adquirir resistencia a los agentes empleados en quimioterapia

OBJETIVOS

Estudiar los diferentes tipos de nanosistemas para la vectorización de antineoplásicos a su diana terapéutica con el fin de mejorar las limitaciones asociadas a la terapia oncológica convencional.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica a través de las bases de datos PubMed, Google Scholar, ScienceDirect y Bucea. La búsqueda especializada se realizó empleando los siguientes términos: 'nanoparticles and cancer', 'nanosystem drug cancer', 'technology drug oncology'.

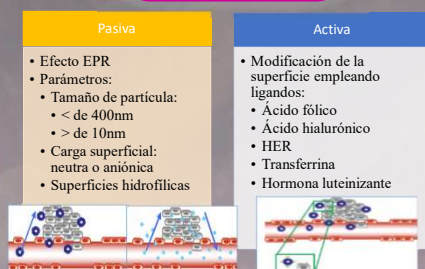
NANOTECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

CARACTERÍSTICAS DESEABLES DE LOS NANOSISTEMAS FARMACÉUTICOS

- Ser biocompatibles y biodegradables.
- Tener un tamaño nanométrico.
- Incorporar la mayor cantidad de fármaco posible.
- Presentar una superficie adecuada para su funcionalización con ligandos.
- Permitir el empleo de excipientes sensibles a estímulos externos
- Poseer una elevada semivida plasmática.
- Proteger al fármaco de la biodegradación y del efecto de primer paso.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

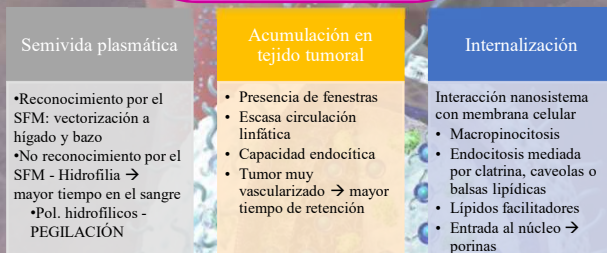
TIPOS DE VECTORIZACIÓN



APLICACIONES NANOSISTEMAS ONCOLÓGICOS

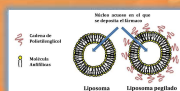
- Aumento tiempo de permanencia
- Reducción interacciones y protección de la degradación
- Liberación en biofase y no en exofase
- Mejora de la solubilidad y permeabilidad
- Vehiculización al tumor por el efecto EPR
- Reducción de embolismos en la administración IV
- Inhibición de los mecanismos de resistencia
- Internalización en las células

ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS



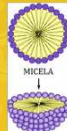
LIPOSOMAS

Vesículas esféricas de 50-500 nm, formadas por bicapas lipídicas y una o varias cavidades acuosas. Inertes, biocompatibles, con baja toxicidad y antigenicidad. Corta semivida plasmática → pegilación
Doxil® → doxorubicina, no pegilado.
Daunoxome® → daunorubicina, no pegilado
Onco-TCS® → vincristina, no pegilado



MICELAS POLIMÉRICAS

10-100 nm, anfipática, núcleo hidrofóbico y superficie hidrofílica. Fármacos poco solubles, baja absorción y biodisponibilidad y que se agregan en el torrente sanguíneo en administración IV.
Genexol® → PLA-PEG y paclitaxel
NK105 → PEG-polispartato y paclitaxel
Paclial® → vitamina A y paclitaxel
NK012 → PEG-poli-L-glutamato y SN38 (análogo de camptotecina)
Nanoplatin® → cisplatino y ácido poliglutámico-PEG



DENDRÍMEROS

Ramificaciones alrededor del núcleo
Superficie hidrofílica con grupos funcionales y núcleo hidrofóbico

CONJUGADOS POLIMÉRICOS

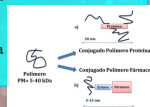
Nanoestructuras de polímeros unido covalentemente a un agente terapéutico.
Mejora la estabilidad y reduce la inmunogenicidad

POLÍMERO-PROTEÍNA

- **Zinostatin stimalamer®** o SMANCS → estireno-anhídrido maleico (SAM) y neocarzinostatina (NCS)
- **Oncaspar®** → L-asparaginasa unido a una cadena de PEG.

POLÍMERO-FÁRMACO

- **Opaxio®** → ácido poliglutámico y paclitaxel
- **Prolinead®** → hidroxipropil metacrilamida y oxaliplatino
- **PK1** (HPMA con doxorubicina) y **PK2** (con galactosamina).
- **NKTR-102** → irinotecan y PEG
- **Prothecan®** → camptotecina pegilada
- **CRLX101** → ciclodextrinas con camptotecina

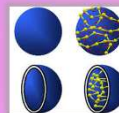


NANOPARTÍCULAS NO POLIMÉRICAS

- Reacciona a estímulos ambientales, bioquímicos, calor, campos magnéticos → nanopartículas metálicas, magnéticas o cristalinas
- **Panzem®** → 2-metoxiestradiol (cristalina)
- Nanopartículas lipídicas
- Nanopartículas metálicas: Fe, Ni, Co, Au...

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

- Polímeros biocompatibles
- Funcionalización de la superficie
- Liberación del fármaco controlada por difusión, erosión y/o hinchamiento
- Mayor cantidad de fármaco en el sistema
- Tamaño inferior a 1 µm → alta superficie específica
- Tipos de nanopartículas poliméricas:
 - Nanoesferas → matriz polimérica con el fármaco disperso
 - Nanocápsulas → reservorio con el fármaco en un núcleo



Tipos de polímeros:

- Naturales
 - Albúmina. Proteína. Abraxane® → paclitaxel con albúmina (agonista por interacción con gp60 y osteonectina)
 - Quitosano. Polisacárido. Propiedades bioadhesivas y promotor de la absorción. No toxicidad.
- Sintéticos
 - Poliésteres → PLA, PGA y sus copolímeros (PLGA) → biocompatibles y ausencia de toxicidad
 - Polilisinias.
 - Polietilénimina → alto número de N protonizables
 - Poli-isocianoacrilatos → Livatag® con doxorubicina

CONCLUSIONES

- Los nanomedicamentos oncológicos permiten la vectorización de un gran número de antineoplásicos al favorecer su paso a través de las barreras biológicas.
- La funcionalización de la superficie de nanosistemas con ligandos posibilita la distribución selectiva del agente activo a biofase, aumentando su eficacia y reduciendo la toxicidad.
- El uso de nanosistemas que contienen agentes terapéuticos y de imagen combina la terapia y el diagnóstico, permitiendo detectar y destruir selectivamente células tumorales, con bajos efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Calixto, G., Bernegossi, J., Fonseca-Santos, B., & Chorilli, M. (2014). Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of oral cancer: a review. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 3719-3735.
- Onoue, S., Yamada, S., & Chan, H. (2014). Nanodrugs: Pharmacokinetics and safety. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 1025-1037.
- Patra, H. K., & Turner, A. P. F. (2014). The potential legacy of cancer nanotechnology: Cellular selection. *Trends in Biotechnology*, 32(1), 21-31.
- Blanco, M. D., Tejón, C., Olino, R. M., & Tejón, J. M. (2012). Targeted nanoparticles for cancer therapy. In *Recent advances in novel drug carrier systems*.